

ПОЛИМОРФИЗМ rs652438 ГЕНА *mmp12* И СТЕПЕНЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ГЕНОМНОЙ ДНК ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ НЕРАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

И.И. Павлюченко¹, Л.Р. Гусарук^{1*}, Е.Е. Текуцкая², Ю.И. Прозоровская¹,
Э.А. Почешхова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный университет»
ул. Ставропольская, д. 149, г. Краснодар, 350040, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Персонализированная медицина — направление, позволяющее на индивидуальном уровне прогнозировать возникновение и характер течения заболевания. Идентификация вариантов генотипа определенного гена является условием выявления предрасположенности к мультифакториальным заболеваниям. Показатель степени генотоксического стресса, лежащего в основе многих заболеваний, — количество 8-оксогуанина в сыворотке крови.

Цель исследования — изучить ассоциацию полиморфного варианта rs652438 гена *mmp12*, а также характер окислительного повреждения генома при бронхиальной астме.

Методы. Генотипирование полиморфного варианта rs652438 гена *mmp12* осуществляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью TaqMan-зондов. Характер взаимосвязи полиморфного варианта гена с заболеванием оценивали по отношению шансов. Степень окислительных повреждений ДНК оценивали по уровню концентрации 8-оксогуанина в сыворотке крови, определяемого методом иммуноферментного анализа с моноклональными антителами. Для статистической обработки результатов исследования использовался пакет программ StatPro с надстройками StatTools (Palisade Corporation, США).

Результаты. Благодаря проведенным исследованиям установлены частоты генотипов и аллелей полиморфного локуса rs652438 гена *mmp12* в контрольной группе и при бронхиальной астме. Показано наличие достоверных различий для гетерозигот. В контрольной группе этот показатель в 2,3 раза больше, чем при бронхиальной астме (БА) ($p < 0,05$). Частоты генотипов AA и GG достоверно не отличаются. Значение показателя отношения шансов минорного аллеля G (OR = 0,362, CI 95% 0,134–0,975) свидетельствует о протекторном характере его влияния. Это может быть связано со снижением активности кодируемого фермента — металлоэластазы макрофагов, в результате чего снижается степень деструкции внеклеточного матрикса бронхиального дерева. Исходный уровень 8-охоG в контрольных образцах и при БА составляет 6,4 и 9,4 нг/мл соответственно ($U = 25$; $U_{\text{крит}} = 23$; $p > 0,05$). Воздействие *in vitro* электромагнитного поля различной частоты приводит к значительному окислительному повреждению генома

в обеих группах и более раннему по отношению к контролю истощению репарационных механизмов при бронхиальной астме.

Заключение. Показан протекторный характер минорного аллеля G в отношении изучаемой патологии. При бронхиальной астме изменения адаптационных механизмов к окислительному повреждению генома проявляются снижением устойчивости их к воздействию *in vitro* электромагнитного поля высокой интенсивности.

Ключевые слова: бронхиальная астма, гены матриксных металлопротеиназ, окислительное повреждение ДНК, 8-оксогуанин

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Павлюченко И.И., Гусарук Л.Р., Текуцкая Е.Е., Прозоровская Ю.И., Почешхова Э.А. Полиморфизм rs652438 гена *mmp12* и степень окислительного повреждения геномной ДНК при бронхиальной астме: экспериментальное нерандомизированное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(3): 62–75. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-3-62-75>

Поступила 31.03.2022

Принята после доработки 03.05.2022

Опубликована 28.06.2022

POLYMORPHISM RS652438 OF GENE *mmp12* AND OXIDATIVE DNA DAMAGE IN BRONCHIAL ASTHMA: AN EXPERIMENTAL NON-RANDOMISED STUDY

Ivan I. Pavlyuchenko¹, Lyubov R. Gusaruk^{1,*}, Elena E. Tekutskaya²,
Yuliya I. Prozorovskaya¹, Elvira A. Pocheshkhova¹

¹ Kuban State Medical University
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

² Kuban State University
Stavropolskaya str., 149, Krasnodar, 350040, Russia

ABSTRACT

Background. Personalised medicine is an avenue to create technologies for individual prognosis of the disease onset and development. The identification of individual gene haplotypes is prerequisite to detecting predispositions to multifactorial diseases. The level of serum 8-oxoguanine is an indicator of genotoxic stress underlying many pathologies.

Objectives. A study of associations of *mmp12* gene's polymorphic variant rs652438 and the nature of genome oxidative damage in bronchial asthma.

Methods. Genotyping of polymorphic variant rs652438 of gene *mmp12* was performed using TaqMan-probe real-time PCR assays. The gene variant association with disease was assessed by odds ratio. The degree of DNA oxidative damage was estimated by 8-oxoguanine serum concentrations determined in monoclonal antibody-based enzyme immunoassays. The StatPro software package with StatTools (Palisade Corporation, USA) was used for statistical data processing.

Results. The haplotype and allele frequencies were established for polymorphic locus rs652438 of the *mmp12* gene in the control and bronchial asthma cohorts. Heterozygotes were shown to differ significantly; the estimate was 2.3-fold higher in the control vs. bronchial asthma (BA) cohort ($p < 0.05$). The AA and GG haplotype frequencies did not differ significantly. The minor allele G odds ratio (OR = 0.362, CI 95% 0.134–0.975) suggests its protective effect.

This may be associated with a lowering activity of the encoded macrophage metalloelastase enzyme, which results in a poorer extracellular matrix destruction in the bronchial tree. The baseline 8-oxoG levels in the control and BA samples were 6.4 and 9.4 ng/mL, respectively ($U = 25$, $U_{\text{cut-off}} = 23$; $p > 0.05$). An *in vitro* electromagnetic exposure of varying frequency leads to a significant oxidative genomic damage in both cohorts and an earlier reparative depletion in bronchial asthma vs. control.

Conclusion. A protective effect of minor allele G against pathology has been demonstrated. Adaptations to oxidative genomic stress in bronchial asthma manifest by an impaired resistance to *in vitro* high-intensity electromagnetic exposures.

Keywords: bronchial asthma, matrix metalloproteinase genes, oxidative DNA damage, 8-oxoguanine.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Pavlyuchenko I.I., Gusaruk L.R., Tekutskaya E.E., Prozorovskaya Yu.I., Pocheshkhova E.A. Polymorphism rs652438 of gene *mmp12* and oxidative DNA damage in bronchial asthma: An experimental non-randomised study. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2022; 29(3): 62–75. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-3-62-75>

Submitted 31.03.2022

Revised 03.05.2022

Published 28.06.2022

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) является многофакторным заболеванием, характеризующимся существенным вкладом в ее развитие наследственной компоненты. Среди генетических факторов, ассоциированных с данной патологией, отмечаются гены матриксных металлопротеиназ. Матриксные металлопротеиназы (MMPs) — семейство Zn- и Ca-зависимых эндопептидаз, разрушающих внеклеточный матрикс при таких физиологических процессах, как эмбриональное развитие, размножение, реконструкция тканей. Данный класс энзимов участвует в клеточной регенерации и воспалении, обеспечивая миграцию лейкоцитов через сосудистую стенку [1].

Модифицируя все известные компоненты экстрацеллюлярного матрикса и нематриксных биомолекул, MMPs играют существенную роль не только в обеспечении физиологических процессов, но и принимают активное участие в развитии и течении многих патологических процессов, в частности канцерогенеза [2]. Установлена связь повышенной активности *mmp9* с диабетической нефропатией [3], неврологическими заболеваниями [4], развитием гипертензии [5]. Индивидуальный полиморфизм генов *mmp1*, *mmp2*, *mmp3* и других изоферментов выступает фактором риска ишемического инсульта [6]. Отмечается ассоциация полиморфизмов *mmp12* со злокачественными опухолями [7]. На основании того что *mmp12*-положительные опухоли имеют тенденцию к послеоперационному прогрессированию, их можно рассматривать как биомаркер для оценки прогноза рака

почки и в качестве мишени для лекарственной терапии [8].

В развитии легочной патологии также играет важную роль ряд MMPs. Так, *mmp7* в эпителии многих органов, включая легкие, регулирует связывание белков, модулирующих транскрипцию гена, обуславливая раннее проявление хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [9]. Повышение содержания в сыворотке *mmp1*, *mmp7*, *mmp13* рассматривается как фактор риска функциональных нарушений легких [10].

Механизмы участия различных MMPs в развитии легочной патологии, например эмфиземы легких, различен: если *mmp 12* напрямую расщепляет эластин, то *mmp 10*, *mmp 28* способствуют развитию эмфиземы, воздействуя на протеолитическую и воспалительную функцию макрофагов [11].

Прослеживается тесная связь *mmp12* с заболеваниями бронхолегочной системы и выявляется значительная роль соответствующего энзима в реакциях легких на неблагоприятные факторы. Установлено, что уровень *mmp12* зависит от тяжести заболевания при астме и ХОБЛ [12] и значительно выше у пациентов с ХОБЛ [13]. В моделях заболеваний астмы, эмфиземы, рака легких также наблюдается повышение активности *mmp12* и кодируемого фермента [14]. На основании того что экспрессия *mmp12* значительно повышена у пациентов с астмой, делается вывод о возможности использования кодирующего данный белок гена в качестве диагностического биомаркера заболевания [15].

mmp 12 — металлоэластаза, расщепляя растворимый и нерастворимый эластин, вызывает деградацию фибронектина, ламинина, витронектина, артериальное ремоделирование [16]. Ген, кодирующий этот фермент, является частью кластера генов *mmp*, локализован на 11-й хромосоме (11q22.2–q22.3), содержит 10 экзонов и 9 интронов, экспрессируется преимущественно тканевыми макрофагами.

Для гена *mmp12* известно несколько полиморфных вариантов, при которых измененная структура гена приводит к изменению его функционала [17]. Полиморфный локус rs652438 *mmp12* является несинонимичным (SiftScore = 0,01), связан с заменой Asp357Ser, расположен в экзоне 8 в области модифицированных белков-гистонов, маркирующих промоторы (H3K9 ac), энхансеры (H3K4me1, H3K27ac), а также находится в неравновесии по сцеплению с однонуклеотидными полиморфизмами, влияющими на экспрессию *mmp12* [18].

Мультифакториальные заболевания, к которым относится БА, возникают при взаимодействии различных факторов наследственной и не наследственной природы, действие которых в итоге суммируется. Известно, что многие ксенобиотики, различные виды излучения приводят к накоплению в организме человека активных форм кислорода (АФК). Являясь крайне реакционногенными, АФК вызывают сдвиг в состоянии системы про-/антиоксиданты, способствуют формированию в той или иной степени выраженности окислительного стресса (ОС), что является одной из причин нарушения структуры наследственного материала и развития патологических процессов и заболеваний. Наиболее распространенный продукт окислительного повреждения ДНК в условиях ОС — 8-оксо-7,8-дигидрогуанин (8-охоG), который является основным биомаркером конформационных перестроек генома — показателем его дестабилизации. По данным ESCODD (European Standards Committee on Oxidative DNA Damage), уровень эндогенного 8-охоG в ДНК составляет ~18-охоG на 10⁶G. При генотоксическом стрессе этот показатель увеличивается в несколько раз [19]. Появление 8-охоG в наследственном материале клетки свидетельствует о дестабилизации генома в результате ОС организма и отдельных его тканей и клеток. Отмечено, что уровень 8-охоG повышается у курильщиков, людей, вдыхающих загрязненный воздух, а также при ряде заболеваний [20].

Цель исследования — изучение частот индивидуальных полиморфных вариантов rs652438 гена *mmp12* и выявление характера окислительного повреждения геномной ДНК

при бронхиальной астме в популяции жителей Краснодарского края.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Для экспериментального нерандомизированного исследования были отобраны пробы донорской крови и крови больных БА, из которых выделялась геномная ДНК с целью генотипирования. В части образцов дополнительно определяли степень окислительного повреждения ДНК без воздействия экзогенных факторов и после воздействия электромагнитного поля (ЭМП) различной частоты.

Критерии соответствия

Критерии включения

Критерием включения служил возраст участников от 18 до 74 лет.

Критерии невключения

В исследование не включались участники с сахарным диабетом, моногенной патологией, онкологическими заболеваниями.

Критерии исключения

В исследовании не использовались образцы крови, в которых наблюдались признаки коагуляции.

Условия проведения исследования

Исследование проводилось на базе лаборатории молекулярно-генетических исследований кафедры биологии с курсом медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ) и лаборатории бионанотехнологий кафедры радиофизики и нанотехнологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный университет» (ФГБОУ ВО «КубГУ»).

Продолжительность исследования

Исследование выполнялось с февраля 2021 по март 2022 г.

Алгоритм методологии эксперимента

В исследовании приняли участие 85 пациентов с установленным диагнозом БА (J45; МКБ-10), находящихся на амбулаторном лечении в государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Городская поликлиника № 25 города Краснодара» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «ГП № 25 г. Крас-

нодара» МЗ КК) и 93 условно здоровых донора, сравнимых по полу и возрасту. Материалом для молекулярно-генетического исследования служила ДНК, выделенная из цельной крови. Кровь забирали из локтевой вены в пробирки с антикоагулянтом ЭДТА. Выделение ДНК производили сорбционным методом, используя наборы реагентов «ДНК-СорбВ» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора) [21].

Исход исследования

Основной исход исследования

Основным исходом исследования явилось установление ассоциации полиморфных вариантов гена *mmp12* при БА, а также выяснение характера окислительного повреждения ДНК при данной патологии.

Дополнительные исходы исследования

Дополнительным исходом исследования явилось установление факта, что при БА по сравнению с контрольными образцами в сыворотке крови *in vitro* происходит снижение содержания 8-охоG в ответ на воздействие ЭМП частотой 50 Гц.

Анализ в подгруппах

Выявленные генотипы разделялись на гомозиготы (дикий тип), гетерозиготы, гомозиготы по рецессивному аллелю (мутантный тип).

Образцы сыворотки крови разделяли на подгруппы: нативная сыворотка, сыворотка крови, на которую *in vitro* воздействовали электромагнитным полем частотой 3, 30, 50 Гц. В каждой из них в трех параллелях определяли концентрацию 8-охоG.

Методы регистрации исходов

Генотипирование полиморфного варианта rs652438 гена *mmp12* осуществляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на амплификаторе Rotor-Gene («Qiagen», Германия). Аллельная дискриминация была основана на измерении флуоресценции сигналов двух зондов TaqMan, по одному для каждого аллеля, реагентами «Синтол» (Россия) в соответствии с протоколом. Степень окислительного повреждения ДНК оценивали по уровню концентрации 8-охоG в сыворотке крови, содержание которого определяли в трех параллелях методом иммуноферментного анализа с моноклональными антителами. Исследование проводили наборами реагентов «DNA Damage ELISAKit» («Immunodiagnostic», Гер-

мания) на микропланшетном ридере Multiskan («Thermo Fisher Scientific», Финляндия) [21].

Для определения устойчивости генома к окислительной модификации в условиях окислительной нагрузки образцы цельной крови обрабатывали ЭМП частотой 3, 30 и 50 Гц в соответствии с методикой, описанной ранее [22].

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет выборки не проводился.

Методы статистического анализа данных

Соответствие распределения генотипов равновесию Харди — Вайнберга оценивали в online-сервисе WpCalc¹. Для сравнения частот аллелей и генотипов между анализируемыми группами использовали критерий χ^2 . Характер взаимосвязи SNP с заболеванием оценивали по отношению шансов (OR) при 95% доверительном интервале. При OR > 1 исследуемый фактор является фактором риска заболевания, при OR = 1 — ассоциация отсутствует, если OR < 1, фактор рассматривается как протекторный развития заболевания.

Достоверность степени окислительного повреждения ДНК оценивали непараметрическим U-критерием Манна — Уитни. Различия по всем изучаемым параметрам считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Для статистической обработки использовался пакет программ StatPro с надстройками StatTools (Palisade Corporation, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Модели экспериментального исследования

В качестве модели экспериментального исследования использовалась геномная ДНК, выделенная из цельной крови сорбционным методом. Моделью для изучения степени окислительного повреждения ДНК служила сыворотка крови, в которой определяли концентрацию 8-охоG — маркера генотоксического стресса. Блок-схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

Основные результаты исследования

Соотношение аллелей и генотипов в контрольной группе и группе пациентов с бронхиальной астмой представлено в таблице.

¹ Equilibrium Hardy-Weinberg Calculator of Hardy-Weinberg equilibrium. Available: <https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/>

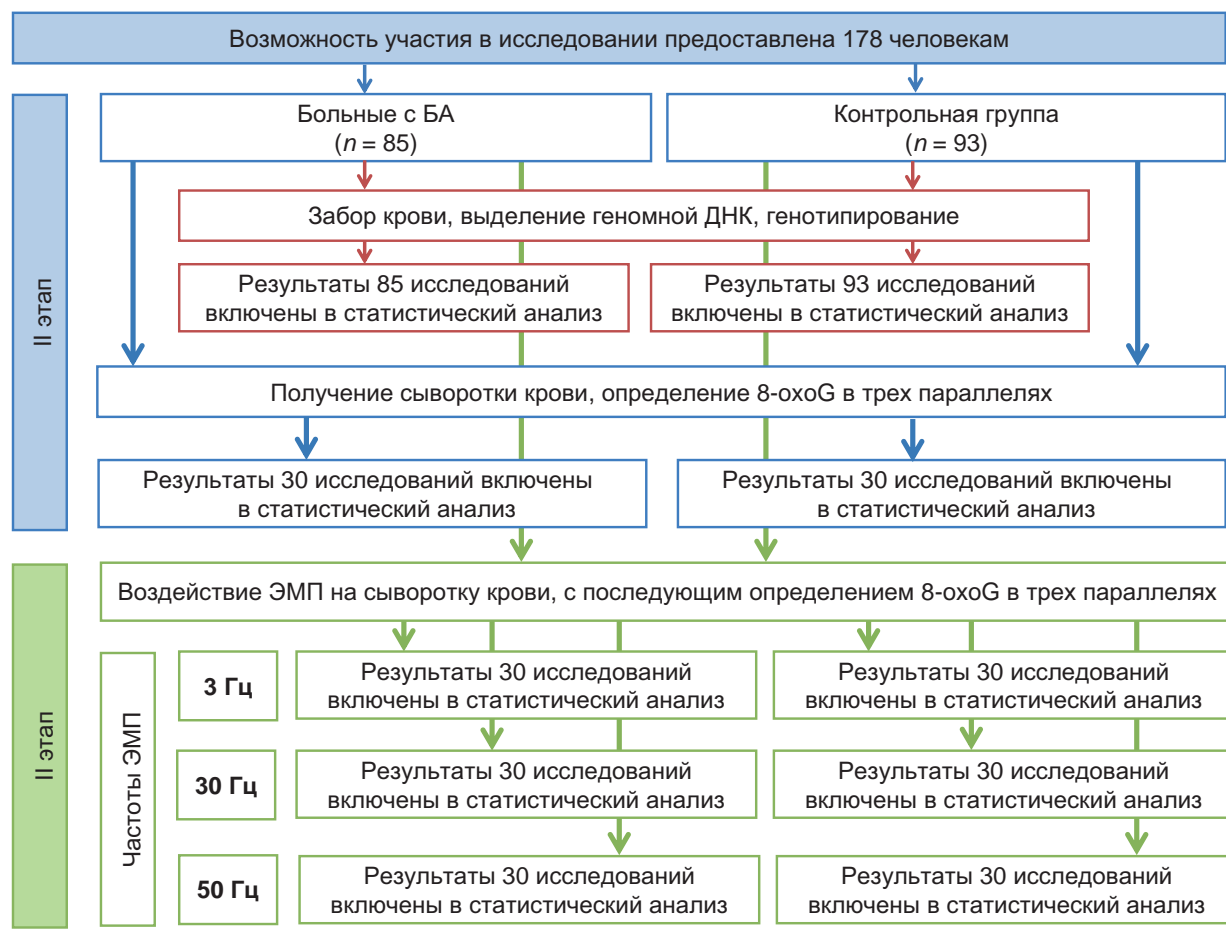


Рис. 1. Схема проведения исследования.
Fig. 1. Study design flowchart

Из представленных данных видно, что в контрольной группе условно здоровых доноров преобладающим является генотип AA — 68 человек, что составляет 73%. На долю генотипа AG приходится 25% (23 человека), генотипа GG — 2% (2 человека). В группе больных БА также преобладающим оказался генотип AA. Его носителями являются 75 человек, что составляет 88% от общего количества наблюдаемых больных. Гетерозиготный генотип AG имеют 9 человек — 11% и гомозиготный генотип по аллелю GG в данной группе выявлен у одного пациента, что составляет менее 1%.

Сопоставление частот генотипов между двумя группами показало наличие достоверных различий для гетерозигот (рис. 2). В контрольной группе этот показатель в 2,3 раза больше, чем при БА ($p < 0,05$). Частоты генотипов AA и GG достоверно не отличаются.

Соотношение частот аллелей, рассчитываемых по уравнению Харди — Вайнберга, представлено на рисунке 3. По частоте аллеля А между двумя группами отличий не установлено: этот показатель в контрольной группе составляет

0,855, при БА — 0,935. Частота аллеля G в группе здоровых доноров составляет 0,145, что достоверно выше, чем в группе пациентов с БА,

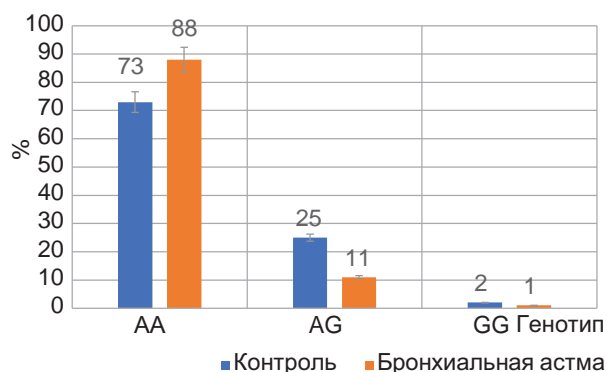


Рис. 2. Частоты генотипов в контрольной группе и при бронхиальной астме.

Примечание. * Значение критерия χ^2 составляет 7,175. Критическое значение χ^2 при уровне значимости $p = 0,05$ составляет 5,991; $p < 0,05$. Уровень значимости $p = 0,028$; $df = 2$.

Fig. 2. Haplotype frequencies in control and bronchial asthma. Note: * $\chi^2 = 7.175$; χ^2 cut-off at significance level $p = 0.05$ is 5.991; $p < 0.05$; significance level $p = 0.028$; $df = 2$

Таблица. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs 652438 гена *mmp12* у наблюдаемых пациентов с бронхиальной астмой в сравнении с показателями контрольной группы
Table. Allele and haplotype frequency distribution for polymorphic locus rs652438 of gene *mmp12* in bronchial asthma vs. control cohort

Генотипы, аллели	Контрольная группа (n = 93) абс. (%)	Больные бронхиальной астмой (n = 85) абс. (%)
AA	68 (73)	75 (88)
AG	23 (25)*	9 (11)*
GG	2 (2)	1 (1)
A	0,855	0,935
G	0,145	0,065

Примечание. * $df = 2$; $\chi^2 = 8,898$. Критическое значение χ^2 при $p = 0,05$ –5,991, $p < 0,05$. Уровень значимости $p = 0,012$.

Note: * $df = 2$; $\chi^2 = 8.898$; χ^2 cut-off at $p = 0.05$ is 5.991; $p < 0.05$; significance level $p = 0.012$

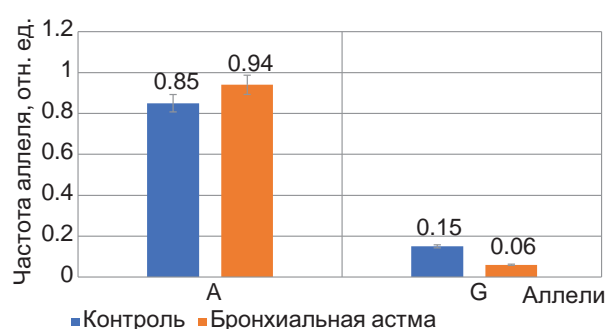


Рис. 3. Частоты аллелей A и G в контрольной группе и при бронхиальной астме. Значение критерия χ^2 составляет 4,310. Критическое значение χ^2 при уровне значимости $p = 0,05$ –3,841, $p < 0,05$. Уровень значимости $p = 0,038$.

Fig. 3. A and G allele frequencies in control and bronchial asthma. $\chi^2 = 4.310$; χ^2 cut-off at significance level $p = 0,05$ is 3.841; $p < 0.05$; significance level $p = 0,038$.

у которых частота данного аллеля составила 0,065 ($p < 0,05$). Показатель отношения шансов OR = 0,362 (95% CI 0,134–0,975; $p < 0,05$) свидетельствует, что полиморфный вариант аллеля G можно связать с протекторным действием в отношении риска развития БА.

Характер влияния ЭМП на концентрацию 8-охоG в контрольных образцах крови и при БА представлен на рисунке 4. Исходный уровень в контрольных образцах составляет 6,4 нг/мл. При воздействии поля частотой 3 Гц концентрация 8-охоG достоверно увеличивается, достигая 14,8 нг/мл ($U_{\text{эмп}} = 10$, $U_{\text{крит}} = 23$; $p < 0,05$). Дальнейшее увеличение частоты до 30 и 50 Гц не меняет этот параметр, оставляя количество 8-охоG на уровне 14,4 и 13,4 нг/мл соответственно, что говорит о максимальной окислительной модификации в условиях нормально функционирующей системы антиоксидантной защиты.

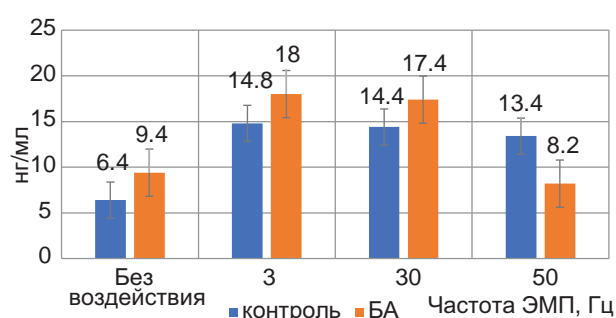


Рис. 4. Концентрация 8-охоG (нг/мл) у здоровых и больных БА в зависимости от частоты ЭМП, воздействующего на образцы крови *in vitro*.

Примечание. * U-критерий Манна — Уитни равен 20,5. Критическое значение U-критерия Манна — Уитни — 23; $p < 0,05$.

Fig. 4. Concentrations of 8-oxoG (ng/mL) by electromagnetic frequency exposed on *in vitro* blood samples in control and BA.

Note: *Mann—Whitney U-criterion = 20.5; Mann—Whitney U-value cut-off = 23; $p < 0.05$.

При БА исходный уровень изучаемого метаболита составил 9,4 нг/мл. Воздействие ЭМП в 3 Гц достоверно увеличивает его концентрацию до 18,0 нг/мл ($U_{\text{эмп}} = 22.5$, $U_{\text{крит}} = 23$; $p < 0,05$). При 30 Гц показатель 8-охоG остается на уровне предыдущего значения — 17,4 нг/мл, а при 50 Гц снижается до 8,2 нг/мл ($U_{\text{эмп}} = 20,5$; $U_{\text{крит}} = 23$; $p < 0,05$), что связано с дальнейшим окислительным преобразованием 8-охоG.

Нежелательные явления

Нежелательных явлений в процессе проведения работы не выявлено.

Дополнительные результаты исследования

Для выявления степени подверженности окислительной модификации генетического материала в условиях фонового состояния системы «про/антиоксиданты» и в условиях ОС проведе-

ны исследования с индукцией окислительного напряжения под воздействием электромагнитного поля *in vitro*. Дополнительным результатом является выявление особенности ответной реакции генома на воздействие ЭМП частотой 50 Гц при БА. Как видно из рисунка 4, при данной частоте низкоинтенсивного ЭМП наблюдается снижение содержания 8-охоG.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Определены частоты генотипов и аллелей полиморфного локуса rs652438 гена *mmp12* в контрольной группе и при БА. Показан характер окислительного повреждения ДНК при БА, а также под воздействием экзогенного влияния ЭМП различной интенсивности. Выявленные частоты полиморфных локусов rs652438 гена *mmp12* позволяют говорить протекторном эффекте в отношении развития БА у носителей минорного аллеля G в популяции Краснодарского края. Количество образующегося при БА 8-охоG сопоставимо с контрольными образцами. Однако ответная реакция генома при действии ЭМП *in vitro* свидетельствует о более раннем по сравнению с контролем истощении адаптационно-репарационных механизмов генома при БА.

Обсуждение основного результата исследования

Известно, что заболевания дыхательной системы, прежде всего ХОБЛ и БА, связаны с разрушением легочной ткани и потерей эластичности легких, что является следствием дисбаланса протеаз и их тканевых ингибиторов — антипротеаз. При БА практически во всех случаях происходит ремоделирование дыхательных путей, деградация компонентов внеклеточного матрикса легочной ткани и ее повреждение. *mmp12*, являясь выделяемой макрофагами эластазой, расщепляет эластин, что приводит к потере эластичности бронхиального дерева при бронхолегочной патологии. Одной из причин этого является высокая активность гена *mmp12*, не контролируемая тканевыми ингибиторами металлопротеиназ [12].

Протекторный эффект полиморфного варианта локуса rs652438 в отношении развития БА, на наш взгляд, обусловлен снижением экспрессивности гена *mmp12* и, как следствие, снижением степени деструкции бронхиального дерева. Подавление активности гена может происходить по разным причинам. К примеру, если между аллелями А и G наблюдается разница в спо-

собности респонсивных элементов промотора связываться с транскрипционным фактором. Очевидно, для аллеля G это взаимодействие является менее эффективным, чем для аллеля А. С другой стороны, вызванная данным полиморфизмом замена аспарагина на серин сопровождается изменением структуры кодируемого фермента, что тоже может приводить к снижению его активности [6].

Полученные нами результаты согласуются с данными T. Tacheva et al., свидетельствующими о протекторной роли другого полиморфного локуса *mmp12*–82 A>G при ХОБЛ [23] и при БА [24] в болгарской популяции, а также Gilowska et al. при ХОБЛ в польской популяции [25].

Основой патогенеза БА является затяжной воспалительный процесс, включающий морфологические и функциональные изменения бронхиального дерева. Макрофаги, нейтрофилы, лимфоциты в ответ на воздействие повреждающего фактора наряду с протеиназами продуцируют повышенное количество АФК. Образуются в процессе нормального клеточного метаболизма, АФК в повышенных концентрациях вызывают окислительный стресс (ОС), повреждая геном, что установлено во многих исследованиях. Показателем дестабилизации генома является накопление в сыворотке крови 8-охоG и снижение устойчивости генетического материала при возрастающей окислительной нагрузке.

Сравнение исследуемых групп показало, что при БА концентрация в сыворотке 8-охоG не отличается от контрольной. Это свидетельствует о том, что репарационные механизмы при данной патологии в целом сохраняются.

Индукцированный ЭМП ОС частотой 3 и 30 Гц проявляется практически одинаковой степенью окислительного повреждения генома, что подтверждает достоверное повышение концентрации 8-охоG в обеих группах.

Особенностью ответной реакции генома при БА, в отличие от контрольной группы, является снижение концентрации данного метаболита при увеличении частоты ЭМП до 50 Гц, в то время как контрольные показатели удерживаются на прежнем уровне. Это может быть связано с дальнейшим окислением 8-охоG до таких продуктов, как оксазолон, циануровая кислота, гуанидиногидантоин. При БА эти процессы проявились раньше, что, на наш взгляд, является следствием более быстрого истощения адаптационно-репарационных механизмов в геноме и в организме в целом при данной патологии.

Ограничения исследования

Отсутствие возможности оценки степени окислительного повреждения генома по концентрации 8-охоG в клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе проведен анализ ассоциации полиморфных вариантов локуса rs652438 гена *mmp12* при БА по сравнению с контролем. Показано наличие достоверных различий в частоте гетерозигот. В контрольной группе этот показатель в 2,3 больше, чем при БА ($\chi^2 = 7,175$; χ^2 при $p = 0,05$ – $5,991$; $p < 0,05$; уровень значимости $p = 0,028$). Частоты генотипов AA и GG достоверно не отличаются.

Частота аллеля G в группе здоровых доноров составила 0,15, у пациентов с БА — 0,06 ($\chi^2 = 4,310$; критическое $\chi^2 = 3,841$ при $p < 0,05$, $p = 0,038$). Значение показателя отношения шансов (OR = 0,362, CI 95% 0,134–0,975) свидетельствует, что влияние минорного аллеля G носит протекторный характер, снижая риск развития БА для его обладателей. Возможно, это связано со снижением активности кодируемого фермента — металлоэстеразы макрофагов, в результате чего снижается степень деструкции внеклеточного матрикса бронхиального дерева. Это оказывает положительное влияние на функционирование бронхов.

Количество образующегося при БА 8-охоG сопоставимо с контролем, что дает основание не рассматривать БА как фактор окислительного стресса, влияющего на целостность наследственного аппарата. При воздействии ЭМП *in vitro* с частотами 3 и 30 Гц в обеих группах происходит ожидаемая дестабилизация генома, отражаемая повышением 8-охоG. Однако при более интенсивном воздействии в 50 Гц концентрация в контроле не изменяется, удерживаясь на уровне прежних значений, а при БА сни-

жается. Это, на наш взгляд, может быть связано с меньшей устойчивостью адаптационных механизмов при БА к воздействию неблагоприятных факторов, таких как ЭМП.

Полученные результаты способствуют более глубокому пониманию этиологии и особенностей патофизиологических процессов при БА. Протекторный характер минорного аллеля G при AG- и GG-генотипах может служить прогностическим маркером течения рассматриваемой патологии, а степень окислительного повреждения ДНК дает возможность судить о характере устойчивости генома при БА к неблагоприятным воздействиям окружающей среды.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведенное исследование одобрено Независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 89 от 26 июня 2020 г.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study was approved by the Independent Committee for Ethics of Kuban State Medical University (Mitrofanina Sedina str., 4, Krasnodar, Russia), Minutes No. 89 of June 26, 2020.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено при финансовой поддержке Кубанского научного фонда в рамках выполнения проекта № МФИ 20.1/119.

FINANCING SOURCE

The study was financially supported by the Kuban Science Foundation as part of project IFI 20.1/119.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Apte S.S., Parks W.C. Metalloproteinases: A parade of functions in matrix biology and an outlook for the future. *Matrix. Biol.* 2015; 44–46: 1–6. DOI: 10.1016/j.matbio.2015.04.005
2. Chen C.G., Iozzo R.V. Extracellular matrix guidance of autophagy: a mechanism regulating cancer growth. *Open. Biol.* 2022; 12(1): 210304. DOI: 10.1098/rsob.210304
3. Xie Y., Wang Z., Chang L., Chen G. Association of MMP-9 polymorphisms with diabetic nephropathy risk: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(38): e22278. DOI: 10.1097/MD.00000000000022278
4. Chelluboina B., Nalamolu K.R., Klopfenstein J.D., Pinson D.M., Wang D.Z., Vemuganti R., Veeravalli K.K. MMP-12, a Promising Therapeutic Target for Neurological Diseases. *Mol. Neurobiol.* 2018; 55(2): 1405–1409. DOI: 10.1007/s12035-017-0418-5
5. Москаленко М.И., Полоников А.В., Сорокина И.Н., Якунченко Т.И., Крикун Е.Н., Пономаренко И.В. Генно-средовые взаимодействия полиморфных локусов MMP и ожирения при формировании артериальной гипертензии у женщин. *Проблемы Эндокринологии*. 2019; 65(6): 425–435. DOI: 10.14341/probl10236
6. Chang J.J., Stanfill A., Pourmotabbed T. The Role of Matrix Metalloproteinase Polymorphisms in Ischemic Stroke. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17(8): 1323. DOI: 10.3390/ijms17081323

7. Chen S.S., Song J., Tu X.Y., Zhao J.H., Ye X.Q. The association between MMP-12 82 A/G polymorphism and susceptibility to various malignant tumors: a meta-analysis. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8(7): 10845–10854.
8. Beres B., Yussenko M., Peterfi L., Kovacs G., Banyai D. Matrix metalloproteinase 12 is an independent prognostic factor predicting postoperative relapse of conventional renal cell carcinoma — a short report. *Cell. Oncol. (Dordr).* 2022; 45(1): 193–198. DOI: 10.1007/s13402-021-00650-9
9. Tacheva T., Dimov D., Anastasov A., Zhelyazkova Y., Kurzawski M., Gulubova M., Drozdik M., Vlaykova T. Association of the MMP7 -181A>G Promoter Polymorphism with Early Onset of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Balkan. J. Med. Genet.* 2017; 20(2): 59–66. DOI: 10.1515/bjmg-2017-0023
10. Buendía-Roldán I., Fernandez R., Mejía M., Juárez F., Ramirez-Martinez G., Montes E., Pruneda A.K.S., Martinez-Espinosa K., Alarcon-Dionet A., Herrera I., Becerril C., Chavez-Galan L., Preciado M., Pardo A., Selman M. Risk factors associated with the development of interstitial lung abnormalities. *Eur. Respir. J.* 2021; 58(2): 2003005. DOI: 10.1183/13993003.03005-2020
11. Gharib S.A., Manicone A.M., Parks W.C. Matrix metalloproteinases in emphysema. *Matrix.Biol.* 2018; 73: 34–51. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.01.018
12. Abd-Elaziz K., Jesenak M., Vasakova M., Diamant Z. Revisiting matrix metalloproteinase 12: its role in pathophysiology of asthma and related pulmonary diseases. *Curr.Opin.Pulm. Med.* 2021; 27(1): 54–60. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000743
13. Marcos-Jubilar M., Orbe J., Roncal C., Machado F.J.D., Rodriguez J.A., Fernández-Montero A., Colina I., Rodil R., Pastrana J.C., Páramo J.A. Association of SDF1 and MMP12 with Atherosclerosis and Inflammation: Clinical and Experimental Study. *Life (Basel).* 2021; 11(5): 414. DOI: 10.3390/life11050414
14. Noël A., Perveen Z., Xiao R., Hammond H., Le Donne V., Legendre K., Gartia M.R., Sahu S., Paulsen D.B., Penn A.L. Mmp12 Is Upregulated by in utero Second-Hand Smoke Exposures and Is a Key Factor Contributing to Aggravated Lung Responses in Adult Emphysema, Asthma, and Lung Cancer Mouse Models. *Front. Physiol.* 2021; 12: 704401. DOI: 10.3389/fphys.2021.704401
15. Du L., Chen F., Xu C., Tan W., Shi J., Tang L., Xiao L., Xie C., Zeng Z., Liang Y., Guo Y. Increased MMP12 mRNA expression in induced sputum was correlated with airway eosinophilic inflammation in asthma patients: Evidence from bioinformatic analysis and experiment verification. *Gene.* 2021; 804: 145896. DOI: 10.1016/j.gene.2021.145896
16. Шадрина А.С., Плиева Я.З., Кушлинский Д.Н., Морозов А.А., Филипенко М.Л., Чанг В.Л., Кушлинский Н.Е. Классификация, регуляция активности, генетический полиморфизм матриксных металлопротеиназ в норме и при патологии. *Альманах клинической медицины.* 2017; 45(4): 266–279. DOI: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279
17. Strelkova M.I., Senatorova G.S., Polyakov V.V. The role of polymorphisms of matrix metalloproteinases' polymorphisms 1 and 12 in the formation of wheezing syndrome among children with recurrent bronchitis. *Wiadomosci Lekarskie.* 2021; 74(7): 1595–1599. DOI: 10.36740/wlek202107108
18. Москаленко М.И., Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносоев М.И. Полиморфный локус rs652438 гена MMP12 ассоциирован с развитием артериальной гипертензии у женщин. *Артериальная гипертензия.* 2019; 25(1): 60–65. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-1-60-65
19. Попов А.В., Юдкина А.В., Воробьев Ю.Н., Жарков Д.О. Каталитически компетентные конформации активного центра 8-оксосуанин-ДНК-гликозилазы человека. *Биохимия.* 2020; 85(2): 225–238. DOI: 10.31857/S0320972520020062
20. Жарков Д.О. ДНК-гликозилазы — основные элементы системы репарации ДНК. *Вестник Российской академии наук.* 2013; 83(2): 112–119. DOI: 10.7868/S0869587313010180
21. Павлюченко И.И., Гусарук Л.Р., Текуцкая Е.Е., Рубцова И.Т. Распространенность и молекулярно-генетические особенности буллезного эпидермолиза в популяции жителей Краснодарского края. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2020; 27(5): 88–99. DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-5-88-99
22. Текуцкая Е.Е., Гусарук Л.Р., Ильченко Г.П. Влияние переменного магнитного поля на хемилюминесценцию лимфоцитов периферической крови человека и производство ими провоспалительных цитокинов. *Биофизика.* 2022; 67(1): 113–120. DOI: 10.31857/s0006302922010112
23. Tacheva T., Dimov D., Aleksandrova E., Bialecka M., Gulubova M., Vlaykova T. The G allele of MMP12 -82 A>G promoter polymorphism as a protective factor for COPD in Bulgarian population. *Arch. Physiol. Biochem.* 2017; 123(5): 371–376. DOI: 10.1080/13813455.2017.1347690
24. Tacheva T., Dimov D., Aleksandrova E., Bialecka M., Gulubova M., Vlaykova T. MMP12 -82 A>G Promoter Polymorphism in Bronchial Asthma in a Population of Central Bulgaria. *Lab. Med.* 2018; 49(3): 211–218. DOI: 10.1093/labmed/lmx085. PMID: 29390099
25. Gilowska I., Majorczyk E., Kasper Ł., Bogacz K., Szczegielniak J., Kasper M., Kaczmarski J., Skomudek A., Czerwinski M., Śladek K. The role of MMP-12 gene polymorphism -82 A-to-G (rs2276109) in immunopathology of COPD in polish patients: a case control study. *BMC Med. Genet.* 2019; 20(1): 19. DOI: 10.1186/s12881-019-0751-9

REFERENCES

- Apte S.S., Parks W.C. Metalloproteinases: A parade of functions in matrix biology and an outlook for the future. *Matrix. Biol.* 2015; 44–46: 1–6. DOI: 10.1016/j.matbio.2015.04.005
- Chen C.G., Iozzo R.V. Extracellular matrix guidance of autophagy: a mechanism regulating cancer growth. *Open. Biol.* 2022; 12(1): 210304. DOI: 10.1098/rsob.210304
- Xie Y., Wang Z., Chang L., Chen G. Association of MMP-9 polymorphisms with diabetic nephropathy risk: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(38): e22278. DOI: 10.1097/MD.00000000000022278
- Chelluboina B., Nalamolu K.R., Klopfenstein J.D., Pinson D.M., Wang D.Z., Vemuganti R., Veeravalli K.K. MMP-12, a Promising Therapeutic Target for Neurological Diseases. *Mol. Neurobiol.* 2018; 55(2): 1405–1409. DOI: 10.1007/s12035-017-0418-5
- Moskalenko M.I., Polonikov A.V., Sorokina I.N., Yakunchenko T.I., Krikun Y.N., Ponomarenko I.V. Gene-environment interactions between polymorphic loci of MMPs and obesity in essential hypertension in women. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(6):425–435. DOI: 10.14341/probl102366.
- Chang J.J., Stanfill A., Pourmotabbed T. The Role of Matrix Metalloproteinase Polymorphisms in Ischemic Stroke. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17(8): 1323. DOI: 10.3390/ijms17081323
- Chen S.S., Song J., Tu X.Y., Zhao J.H., Ye X.Q. The association between MMP-12 82 A/G polymorphism and susceptibility to various malignant tumors: a meta-analysis. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8(7): 10845–10854.
- Beres B., Yussenko M., Peterfi L., Kovacs G., Banyai D. Matrix metalloproteinase 12 is an independent prognostic factor predicting postoperative relapse of conventional renal cell carcinoma — a short report. *Cell. Oncol. (Dordr)*. 2022; 45(1): 193–198. DOI: 10.1007/s13402-021-00650-9
- Tacheva T., Dimov D., Anastasov A., Zhelyazkova Y., Kurzawski M., Gulubova M., Drozdik M., Vlaykova T. Association of the MMP7 -181A>G Promoter Polymorphism with Early Onset of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Balkan. J. Med. Genet.* 2017; 20(2): 59–66. DOI: 10.1515/bjmg-2017-0023
- Buendía-Roldán I., Fernandez R., Mejía M., Juárez F., Ramírez-Martínez G., Montes E., Pruneda A.K.S., Martínez-Espinosa K., Alarcon-Dionet A., Herrera I., Becerril C., Chavez-Galan L., Preciado M., Pardo A., Selman M. Risk factors associated with the development of interstitial lung abnormalities. *Eur. Respir. J.* 2021; 58(2): 2003005. DOI: 10.1183/13993003.03005-2020
- Gharib S.A., Manicone A.M., Parks W.C. Matrix metalloproteinases in emphysema. *Matrix. Biol.* 2018; 73: 34–51. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.01.018
- Abd-Elaziz K., Jesenak M., Vasakova M., Diamant Z. Revisiting matrix metalloproteinase 12: its role in pathophysiology of asthma and related pulmonary diseases. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2021; 27(1): 54–60. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000743
- Marcos-Jubilar M., Orbe J., Roncal C., Machado F.J.D., Rodriguez J.A., Fernández-Montero A., Colina I., Rodil R., Pastrana J.C., Páramo J.A. Association of SDF1 and MMP12 with Atherosclerosis and Inflammation: Clinical and Experimental Study. *Life (Basel)*. 2021; 11(5): 414. DOI: 10.3390/life11050414
- Noël A., Perveen Z., Xiao R., Hammond H., Le Donne V., Legendre K., Gartia M.R., Sahu S., Paulsen D.B., Penn A.L. Mmp12 Is Upregulated by in utero Second-Hand Smoke Exposures and Is a Key Factor Contributing to Aggravated Lung Responses in Adult Emphysema, Asthma, and Lung Cancer Mouse Models. *Front. Physiol.* 2021; 12: 704401. DOI: 10.3389/fphys.2021.704401
- Du L., Chen F., Xu C., Tan W., Shi J., Tang L., Xiao L., Xie C., Zeng Z., Liang Y., Guo Y. Increased MMP12 mRNA expression in induced sputum was correlated with airway eosinophilic inflammation in asthma patients: Evidence from bioinformatic analysis and experiment verification. *Gene*. 2021; 804: 145896. DOI: 10.1016/j.gene.2021.145896
- Shadrina A.S., Plieva Y.Z., Kushlinskiy D.N., Morozov A.A., Filipenko M.L., Chang V.L., Kushlinskii N.E. Classification, regulation of activity, and genetic polymorphism of matrix metalloproteinases in health and disease. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017; 45(4): 266–279 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279
- Strelkova M.I., Senatorova G.S., Polyakov V.V. The role of polymorphisms of matrix metalloproteinases' polymorphisms 1 and 12 in the formation of wheezing syndrome among children with recurrent bronchitis. *Wiadomosci Lekarskie*. 2021; 74(7): 1595–1599. DOI: 10.36740/wlek202107108
- Moskalenko M.I., Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Polymorphic locus rs652438 of the MMP12 gene is associated with the development of hypertension in women. *Arterial Hypertension*. 2019; 25(1): 60–65 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-1-60-65
- Popov A.V., Yudkina A.V., Vorobjev Y.N., Zharkov D.O. Catalytically Competent Conformation of the Active Site of Human 8-Oxoguanine-DNA Glycosylase. *Biochemistry (Mosc)*. 2020; 85(2): 192–204. DOI: 10.1134/S0006297920020066
- Zharkov D.O. DNA glycosylases: the main elements of the dna repair system. *Vestnik Rossiyskoy akademii nauk*. 2013; 83(2): 112–119 (In Russ., English abstract). DOI: 10.7868/S0869587313010180
- Pavlyuchenko I.I., Gusaruk L.R., Tekutskaya E.E., Rubtsova I.T. Prevalence and molecular genetic features of epidermolysisbullosa in Krasnodar Krai. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2020; 27(5): 88–99 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-5-88-99

22. Tekutskaya E.E., Gusaruk L.R., Il'chenko G.P. Effect of an alternating magnetic field on the chemiluminescence of human peripheral blood mononuclear cells and the production of pro-inflammatory cytokines. *Biofizika*. 2022; 67(1): 113–120 (In Russ., English abstract). DOI: 10.31857/s0006302922010112
23. Tacheva T., Dimov D., Aleksandrova E., Bialecka M., Gulubova M., Vlaykova T. The G allele of MMP12 -82 A>G promoter polymorphism as a protective factor for COPD in Bulgarian population. *Arch. Physiol. Biochem*. 2017; 123(5): 371–376. DOI: 10.1080/13813455.2017.1347690
24. Tacheva T., Dimov D., Aleksandrova E., Bialecka M., Gulubova M., Vlaykova T. MMP12 -82 A>G Promoter Polymorphism in Bronchial Asthma in a Population of Central Bulgaria. *Lab. Med*. 2018; 49(3): 211–218. DOI: 10.1093/labmed/lmx085. PMID: 29390099
25. Gilowska I., Majorczyk E., Kasper Ł., Bogacz K., Szczegielniak J., Kasper M., Kaczmarek J., Skomudek A., Czerwinski M., Śladek K. The role of MMP-12 gene polymorphism -82-A-to-G (rs2276109) in immunopathology of COPD in polish patients: a case control study. *BMC Med. Genet*. 2019; 20(1): 19. DOI: 10.1186/s12881-019-0751-9

ВКЛАД АВТОРОВ

Павлюченко И.И.

Разработка концепции — формирование идеи, формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценных замечаний интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все виды работ, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Гусарук Л.Р.

Разработка концепции — формирование идеи, формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи и его критический пересмотр.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все виды работ, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа — применение статистических методов для анализа и синтеза данных.

Текуцкая Е.Е.

Разработка концепции — формирование идеи, развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение экспериментов, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценных замечаний интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все виды работ, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Разработка методологии — разработка и дизайн методологии.

Прозоровская Ю.И.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор и анализ данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценных замечаний интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все виды работ, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Почешхова Э.А.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценных замечаний интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все виды работ, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Pavlyuchenko I.I.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all types of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Gusaruk L.R.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript and its critical revision.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all types of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Statistical analysis — application of statistical methods for data analysis and synthesis.

Tekutskaya E.E.

Conceptualisation — concept statement, development of key goals and objectives.

Conducting research — experimental work, data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all types of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Methodology development — methodology development and design.

Prozorovskaya Yu.I.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection and analysis.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all types of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Pocheshkhova E.A.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all types of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Павлюченко Иван Иванович — доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой биологии с курсом медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-7080-7641>

Гусарук Любовь Рамазановна* — кандидат биологических наук, доцент; доцент кафедры биологии с курсом медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-4316-3868>

Контактная информация: e-mail: gusaruk@yandex.ru; тел.: +7 (903) 411-04-74;

ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия.

Текуцкая Елена Евгеньевна — кандидат химических наук; доцент кафедры радиофизики и нанотехнологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный университет».

<https://orcid.org/0000-0003-1689-8815>

Ivan I. Pavlyuchenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Biology with course of medical genetics, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-7080-7641>

Lyubov R. Gusaruk* — Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Chair of Biology with course of medical genetics, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-4316-3868>

Contact information: e-mail: gusaruk@yandex.ru; tel.: +7 (903) 411-04-74;

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia.

Elena E. Tekutskaya — Cand. Sci. (Chem.), Assoc. Prof., Chair of Radiophysics and Nanotechnology, Kuban State University.

<https://orcid.org/0000-0003-1689-8815>

Прозоровская Юлия Игоревна — аспирант кафедры биологии с курсом медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-9328-8741>

Почешхова Эльвира Аслановна — доктор медицинских наук, профессор кафедры биологии с курсом медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-8991-7194>

Yuliya I. Prozorovskaya — Postgraduate Student, Chair of Biology with course of medical genetics, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-9328-8741>

Elvira A. Pocheshkhova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Biology with course of medical genetics, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-8991-7194>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author